

Review

# Aspetti Tissutali e Fluidici nella Terapia Manuale Osteopatica: Una Revisione Narrativa

Marco Verzella , Erika Affede , Luca Di Pietrantonio \*, Vincenzo Cozzolino  and Luca Cicchitti 

**Abstract:** Nel corso degli anni, diversi autori hanno discusso la possibilità di considerare la disfunzione somatica (DS) come un “elemento nosologico” rilevabile alla palpazione. Ci sono molti aspetti da considerare per quanto riguarda l’ezioologia e la diagnosi di DS e la letteratura sulle questioni osteopatiche fornisce dettagli sui segni fisiologici che la caratterizzano, compresi i cambiamenti della struttura dei tessuti. Recenti conoscenze suggeriscono che il modo in cui il tessuto e, in particolare, il tessuto connettivo, risponde al trattamento osteopatico può dipendere dalla modulazione del grado di infiammazione. L’infiammazione di basso grado (IBG) può agire sulla matrice extracellulare (MEC) e sugli elementi cellulari; questi meccanismi possono essere mediati dall’acqua biologica. Con le sue molecole organizzate in strutture, chiamate zona di esclusione (EZ), l’acqua potrebbe spiegare il funzionamento dei tessuti sani e danneggiati e come possono rispondere al trattamento osteopatico con una possibile e conseguente normalizzazione dell’EZ. La relazione tra infiammazione e DS e i meccanismi coinvolti è descritta da diversi autori; tuttavia, questa revisione suggerisce un nuovo modello relativo alle caratteristiche della DS e alle sue implicazioni cliniche, collegandola alla IBG. Le alterazioni tissutali rilevabili dalla palpazione osteopatica sarebbero mediate dai fluidi corporei e, in particolare, dall’acqua biologica, che ha caratteristiche biofisiche ben definite. La ricerca in quest’area è certamente ancora da esplorare, ma i nostri suggerimenti sembrano plausibili per spiegare molte dinamiche correlate al trattamento osteopatico. Riteniamo che ciò possa aprire in futuro uno scenario affascinante di possibilità e conoscenze terapeutiche.

**Keywords:** exclusion zone water; interstitial fluid pressure; water; somatic dysfunction; osteopathic manipulative treatment; low-grade inflammation; antidromic activity; fibroblasts



**Citation:** Verzella, M.; Affede, E.; Di Pietrantonio, L.; Cozzolino, V.; Cicchitti, L. Tissutali and Fluidic Aspects in Osteopathic Manual Therapy: A Narrative Review. *Healthcare* **2022**, *10*, 1014. <https://doi.org/10.3390/healthcare10061014>

Academic Editors: Marco Tramontano and João Paulo Brito

Received: 4 March 2022

Accepted: 29 May 2022

Published: 31 May 2022

**Publisher’s Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduzione

Il principale mezzo a disposizione della medicina osteopatica è la palpazione dei tessuti (in particolare quelli del sistema muscoloscheletrico), con l’obiettivo di diagnosticare una possibile DS.

Diversi autori hanno messo in discussione la DS, sottolineandone alcuni aspetti contraddittori e definendola un’entità nosologica rilevabile alla palpazione. [1–3]

La DS è definita dalla ICD 11 [4] come una “lesione biomeccanica, non classificata altrove”; tuttavia, le definizioni non sono equamente condivise e codificate dagli osteopati professionisti. [1,5–7]

Secondo il Glossario della Terminologia Osteopatica, la DS si caratterizza per la “funzione compromessa o alterata delle componenti relative del sistema somatico, che coinvolgono le strutture scheletriche, artrodiali e miofasciali”; il trattamento manipolativo osteopatico (TMO) è finalizzato al trattamento della DS. [8-10]

La letteratura osteopatica descrive la relazione tra la DS e il TMO in molti studi. [10-13]

Il TMO è una medicina manuale senza farmaci, incentrata sul paziente e su tutto il suo corpo. Il TMO ha mostrato effetti positivi in diversi campi (ginecologia e ostetricia, neonatologia, gestione delle malattie infiammatorie croniche e disturbi muscoloscheletrici). [14-19]

Ci sono molti aspetti da considerare in merito all'eziologia e alla diagnosi della DS; la letteratura osteopatica fornisce dettagli sui segni che la caratterizzano, comprese le alterazioni della struttura dei tessuti. [8,20-22]

Negli ultimi anni, alcuni autori hanno proposto una varietà di modelli interpretativi al fine di chiarire i meccanismi di insorgenza e le caratteristiche intrinseche delle alterazioni tissutali riguardanti la DS. Tra questi modelli, ci sono anche il ragionamento clinico e procedure di decision-making atte a stabilire una routine di trattamento. [23-27]

Recenti conoscenze suggeriscono che il tessuto (in particolare quello “connettivo”) possa reagire modulando il grado di infiammazione.

Questa reazione potrebbe caratterizzare qualunque risposta al TMO, capace di impattare, secondo recenti studi, i livelli infiammatori del tessuto. [28-35]

L'infiammazione di basso grado (IBG) agirebbe sulla MEC e ne altererebbe la struttura, come accade nella fibrosi, definita come una “lesione della componente connettiva in un organo o tessuto”. [36]

Queste alterazioni avvengono attraverso meccanismi mediati dall'ambiente in cui si trovano i tessuti, ovvero l'acqua. [37-41]

L'acqua in esame è l'acqua presente nella materia vivente. Essa presenta particolari caratteristiche biofisiche, che potrebbero spiegare il funzionamento di tessuti sia sani, che danneggiati. [39,42,43]

Questa revisione suggerisce un nuovo modello riguardante le caratteristiche della DS e le sue implicazioni cliniche, confrontandolo con la IBG, le cui alterazioni tissutali sarebbero mediate dall'acqua biologica situata vicino alle membrane. [39,40]

## 2. Metodi

Abbiamo eseguito la seguente revisione narrativa seguendo le linee guida dello studio Gasparian et al. [44]

La ricerca sulla letteratura è stata condotta tra settembre e dicembre 2020, utilizzando il seguente elenco di database, come MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) (visitato il 30/12/2020); SCOPUS (<https://www.elsevier.com/solutions/scopus>) (accesso il 30/12/2020); Scholar Google (<https://scholar.google.com/>) (accesso il 30/12/2020); Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>) (accesso il 30/12/2020).

L'indagine è stata condotta per mezzo delle seguenti parole chiave: "Fibroblasti" [Termini MeSH]; "Miofibroblasti" "[Termini MeSH]; "Fascia" [Termini MeSH]; "Pressione del fluido interstiziale" [Termini liberi]; "Onde dipolo" [Termini liberi]; "Acqua della zona di esclusione" [Termini liberi]; "Rilevamento del flusso" [Termini liberi]; "Acqua" [Termini MeSH]; "Struttura dissipativa" [Termini liberi]; "Sforzo di taglio" [Termini MeSH]; "Meccanosensori" [Termini liberi]; "Flusso del fluido interstiziale" [Termini liberi]; "Acquaporine" [Termini liberi]; "Infiammazione" [Termini MeSH]; "Attività antidromica" [Termini liberi]; "Infiammazione di basso grado" [Termini liberi]; "Malattie metaboliche" [Termini liberi] "Para-infiammazione" [Termini liberi].

Per la strategia di ricerca abbiamo utilizzato gli operatori Booleani come "AND" e "NOT" e tutti i termini chiave da soli, unendo i risultati.

### *Criteri di inclusione degli studi*

Sono stati inclusi tutti gli studi che coinvolgono test umani e animali, nonché studi di laboratorio (in vivo ed ex vivo).

La strategia di ricerca includeva revisioni, studi clinici e studi osservazionali. Tutti gli altri tipi di studi sono stati esclusi.

Nessun tipo di restrizione è stata stabilita riguardo alla data di pubblicazione e all'esito dello studio e sono stati presi in considerazione solo gli studi scritti in inglese.

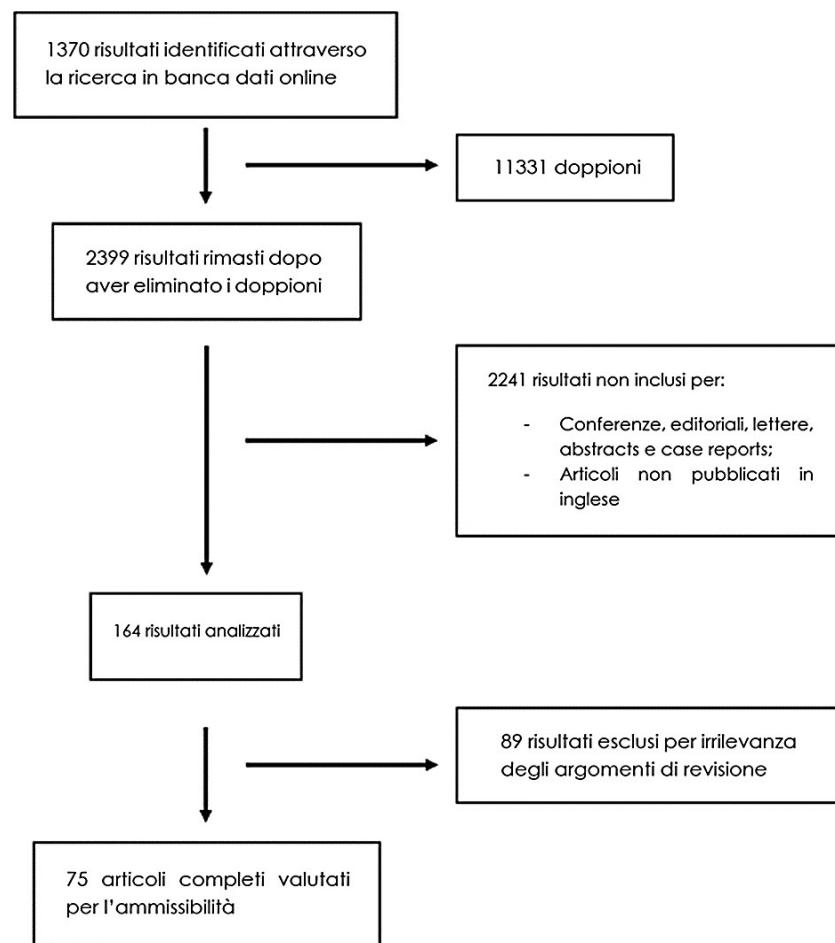
Ulteriori ricerche sono state eseguite anche attraverso l'elenco di riferimento degli articoli inclusi, risultando in una "procedura a valanga" [45].

Tutti i duplicati sono stati identificati e rimossi mediante il software Zotero, software online della Corporation for Digital Scholarship.

Tre membri di questo gruppo di ricerca (EA, LDP e MV) hanno effettuato una preliminare ricerca indipendente, producendo 13.730 risultati totali. Dopo aver escluso i duplicati, sono stati rimossi 11.331 articoli. Eventuali discrepanze sono state risolte consensualmente, con LC come arbitro. Un metodo di selezione è stato eseguito dividendo l'intero processo in tre fasi successive: (1) screening del titolo; (2) screening dell'abstract; (3) screening completo dell'articolo.

### 3. Risultati

Settantacinque articoli sono stati inclusi in questa revisione (Fig. 1). Per maggiore chiarezza, si è deciso di suddividere i risultati in 3 macro temi intitolati: (1) ridefinire l'infiammazione; (2) un po' di acqua, (3) cellule e fluidi corporei; (4) aspetti di biofisica.



**Figura 1.** Diagramma di flusso per la selezione degli studi

#### 3.1. Ridefinire l'infiammazione

Negli organismi viventi, l'infiammazione è il meccanismo adattativo e difensivo contro un gran numero di stimoli dannosi, capace di modulare la riparazione dei tessuti, al fine di ripristinare le funzioni fisiologiche. [46,47]

Recenti scoperte sull'infiammazione mostrano che particolari patologie sono mediate da risposte infiammatorie definite IBG o "infiammazione cronica di basso grado". [48-52]

Medzhitov [37] suggerisce che alcune patologie croniche, come il diabete di tipo II, malattie cardiovascolari e l'aterosclerosi, non sarebbero causate dal classico meccanismo di infiammazione. La IBG determina un diverso grado di espressione della funzione cellulare e, di conseguenza, dei tessuti, generandone un malfunzionamento; così, la risposta tissutale è modulata dallo stato quantitativo di infiammazione. L'autore definisce tale condizione “para-infiammazione”, definendola un fenomeno che si colloca tra lo stato omeostatico basale del tessuto e la risposta infiammatoria vera e propria.

Tale risposta sarebbe mediata principalmente dai macrofagi residenti nei tessuti; quindi, la funzione della para-infiammazione sarebbe quella di stimolare il tessuto ad adattarsi alle condizioni di stress. La para-infiammazione sarebbe presente senza evidenti infezioni o lesioni e il suo stato prolungato nel tempo determinerebbe una condizione di infiammazione cronica del tessuto.

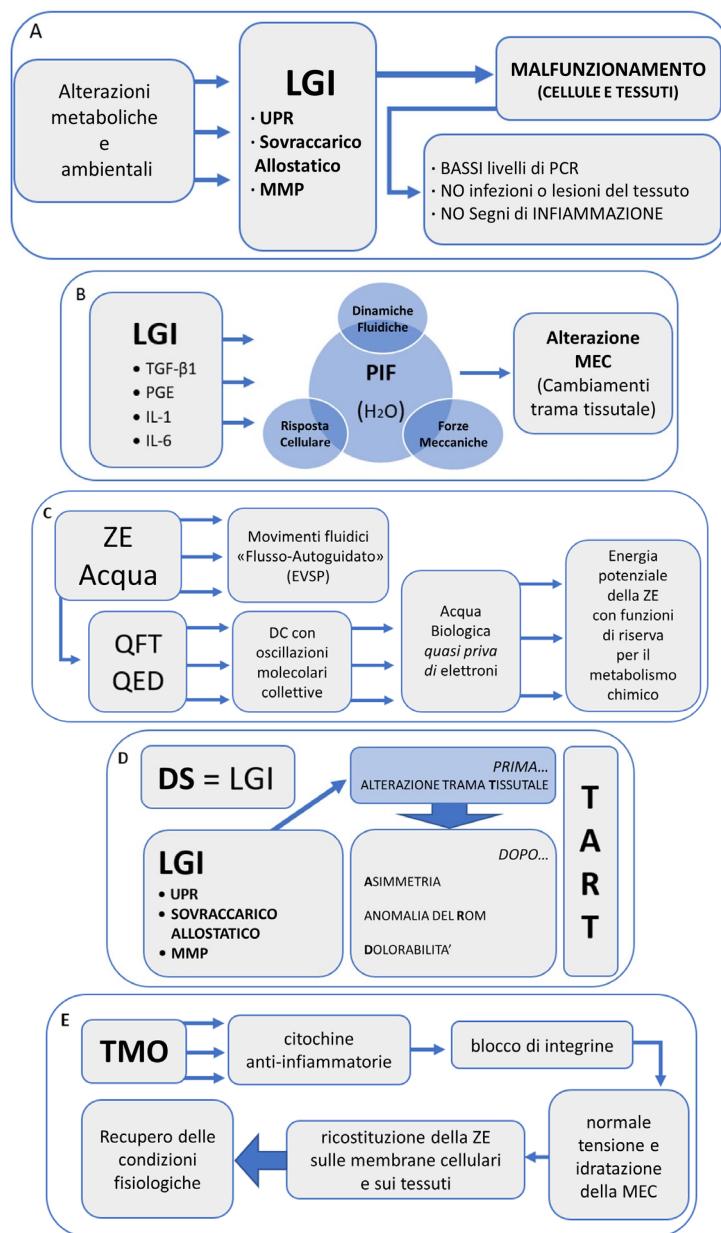
A conferma del ruolo e delle caratteristiche della IBG, Antonelli et al. [52] precisano che la dinamica di questo tipo di infiammazione differisce da una normale condizione infiammatoria. In quest'ultima, vi è un'elevata concentrazione degli elementi della risposta immunitaria innata (citochine infiammatorie), associata ad alti livelli di proteina C-reattiva (PCR) (Figura 2A).

Nel caso della IBG, tali condizioni non sarebbero presenti. Infatti i livelli di PCR risultano essere modesti, la IBG non è il risultato di infezioni o lesioni tissutali, né della presenza dei classici segni di infiammazione definiti da Celso, come calore (calor), dolore (dolor), arrossamento (rubor) e gonfiore (tumor). Pertanto, la IBG sarebbe una condizione sistemica legata all'alterazione delle funzioni di tessuti e cellule che discostano da uno stato di omeostasi, fenomeno che spesso aumenta nel tempo. [37]

Il concetto di “omeostasi”, sostituito negli ultimi anni dal termine “allostasi”, è inteso come un sistema di adattamento alle variazioni ambientali, una “stabilità attraverso il cambiamento”. [38,53,54] Il carico allostatico rappresenta la spesa metabolica atta a mantenere tale adattamento.

Se questo carico è eccessivo e dura a lungo, è in grado di generare una condizione di esaurimento delle capacità adattative (sovraffaccarico allostatico), possibile causa di gravi patologie. Le sostanze coinvolte sono citochine infiammatorie e anti-infiammatorie, glucocorticoidi e catecolamine. [55,56]

Le disfunzioni tissutali sarebbero innescate non solo dai macrofagi, ma anche dalle cellule dendritiche e da una varietà di cellule che monitorano l'omeostasi dei tessuti.



**Figura 2:** diagramma del flusso narrativo

Secondo uno studio recente, [52] quando i cambiamenti nell'ambiente interno portano a stress cellulare (stress metabolico, lesioni e agenti patogeni), la IBG si manifesta come una risposta immunitaria innata.

Alla base dello stress cellulare e, quindi, tissutale, con conseguente attivazione dell'infiammazione, ci sono meccanismi che possono portare allo sviluppo di alcune patologie, inclusa la risposta all'errato ripiegamento delle proteine (UPR). [57] Questa risposta cellulare agli insulti ambientali e metabolici (ad es. citochine, depravazione di

glucosio, alterato stato redox cellulare, ipossia, virus, aumento del traffico di proteine, eccesso o carenza di alcuni nutrienti) [58] interromperebbe il ripiegamento delle proteine e l'accumulo di queste nel reticolo endoplasmatico (RE), portando così all'apoptosi cellulare. [59,60]

Relativamente al sovraccarico allostatico, un ruolo importante è svolto dallo stress psicosociale, come il sovraccarico di lavoro, la disoccupazione o l'assistenza a un familiare in pericolo di vita a causa di una malattia cronica. [38,61,62]

Secondo Rohleder et al., [61] esistono molte evidenze sperimentali che sottolineano una relazione diretta tra stress psicosociale e IBG. Infatti, vi è un aumento delle citochine, così come dell'attività intracellulare atta alla segnalazione infiammatoria.

L'effetto dell'infiammazione cronica dei tessuti è spesso mostrato dalle alterazioni della struttura, come avviene nella fibrosi, definita come una lesione della componente connettivale in un organo o tessuto, conseguenza dell'aumento della porzione fibrillare della matrice extra-cellulare (MEC). Tale condizione può verificarsi in una varietà di patologie vascolari, metaboliche e tumorali. La sclerosi, invece, si verifica in una fase successiva della fibrosi; è comunemente associata all'aumento della consistenza e della durezza del tessuto fibrotico (se le alterazioni della MEC persistono) ed è apprezzabile macroscopicamente anche alla palpazione. [36]

Le alterazioni tissutali sono condizionate dalle metallo-proteasi della matrice (MMP), una classe di enzimi prodotti dai macrofagi residenti, che viene attivata nel turnover della MEC e sarebbe influenzata da alcuni tipi di interleuchine (IL-13 e IL-4). [63,64]

In particolare, lo squilibrio tra MMP e il suo inibitore, mediato proprio da condizioni infiammatorie, contribuirebbe in larga misura allo sviluppo della fibrosi nei tessuti, aumentando la deposizione della componente fibrillare. [36,65,66]

In definitiva, la IBG è il risultato di una serie di concause: continui e ricorrenti stimoli nocivi, alterazioni metaboliche e ambientali e stress sociale che, con diverse dinamiche fisiopatologiche, determinerebbero l'alterazione del tessuto. [49,50]

### 3.2. Un po' d'acqua, cellule e fluidi corporei

Il tessuto connettivo rappresenta la sede principale dei processi infiammatori [67] ed è una estesa rete strettamente connessa all'ambiente esterno, sia attraverso la contiguità cellulare, sia attraverso la MEC. [41] È anche considerata la chiave determinante per la

trasmissione delle forze meccaniche, che, a loro volta, influenzano i processi patologici e fisiologici, dalla guarigione delle ferite, all'infiammazione, fino al cancro. [68,69]

I fibroblasti (FB) e i miofibroblasti (MFB) sono i principali responsabili della tensione della matrice, nonché della sua rigidità e viscosità. [70] La rigidità connettivale e, in particolare, della fascia, è stata studiata da diversi autori. Alcuni sostengono che la contrattilità cellulare sia influenzata dal sistema nervoso simpatico, considerando la risposta dei MFB al TGF- $\beta$ ; [71] altri ritengono che sia influenzata dall'espressione di diverse citochine all'interno della MEC e dal suo livello di pH. [72]

Nello studio di Schleip et al., l'effetto di irrigidimento tissutale non è causato esclusivamente dalla contrazione cellulare attiva di FB/MFB, ma dal cambiamento nell'idratazione della matrice. L'acqua, infatti, costituisce la componente principale del volume della fascia e le diverse sollecitazioni su di essa influiscono sulla velocità di reidratazione. [73]

Un recente studio sull'interstizio avvalorà l'influenza reciproca tra forze meccaniche, dinamica dei fluidi e risposta cellulare. I fasci di collagene costituenti la complessa rete dell'interstizio sono, infatti, privi di una membrana basale e, quindi, direttamente a contatto con il fluido interstiziale (FI). [74]

Pertanto, ciò che si verifica è un'interazione diretta tra le forze fluide e il rimodellamento della fibra locale, in grado di fornire alla cellula un feedback meccanico sensibile rispetto all'architettura della matrice. [75]

I flussi di fluido creano, inevitabilmente, stress da taglio (FSS), [75] i quali agiscono come regolatori di diversi processi biologici (differenziazione ed espressione genica) su diversi tipi cellulari: FB/MFB, comprese le cellule staminali pluripotenti e somatiche, [76] secondo il principio di meccanotrasduzione. [77–79]

Inoltre, il fluido interstiziale può alterare la distribuzione extracellulare di chemochine, o la secrezione di morfogeni, e, quindi, la migrazione cellulare diretta o la morfogenesi capillare, nonché l'allineamento delle fibre locali della MEC. [80]

L'attività dei fluidi nell'ambiente biofisico dell'infiammazione dei tessuti è importante anche in assenza di mediatori esogeni, come il TGF- $\beta$ 1, e con bassi livelli di flusso interstiziale. [81] Le dinamiche fluidiche, quindi, hanno implicazioni significative per il tessuto, sia da un punto di vista funzionale, che patologico. [74]

I meccanismi infiammatori determinano un effetto sulla migrazione e sull'accumulo di fluidi nello spazio extracellulare [37] ed una condizione di aumento del gonfiore cellulare; questi sono tutti segni di un'omeostasi alterata che è espressa dall'edema, i cui mediatori

sarebbero il FI e la sua pressione (PFI). Infatti, il richiamo di fluidi dal flusso vascolare verso lo spazio interstiziale, almeno nella fase iniziale dell'edema, dipenderebbe da una riduzione della PIF, un meccanismo coinvolto in varie reazioni infiammatorie e traumi tessutali [82,83].

Alla base dell'abbassamento della PFI ci sarebbe il rilascio delle tensioni esercitate dai fibroblasti sulle reti di collagene e microfibrille nel tessuto connettivo.

Il meccanismo molecolare sarebbe determinato dall'azione di blocco delle citochine (PGE1, IL-1, IL-6 e TNF) sulle integrine di membrana dei fibroblasti, causando una perdita di tensione nella MEC, con conseguente richiamo del fluido. Solo nelle fasi successive dell'edema, il richiamo del fluido sarebbe dovuto all'aumento della permeabilità capillare e della PI [68,84].

È interessante notare che il blocco delle integrine da parte delle citochine pro-infiammatorie, nonché (di conseguenza) l'entità dell'abbassamento della PFI sono mediate dal grado di infiammazione e possono verificarsi anche con IBG. La MEC si comporterebbe come una spugna che, perdendo la sua capacità di tensione, si gonfia e richiama fluido al suo interno [68]. In caso di una significativa riduzione della PIF dovuta all'elevata infiammazione, la filtrazione capillare aumenta fino a 10-20 volte, ed è associata alla denaturazione del collagene (come nella infiammazione neurogena) [84] (Figura 2B).

Per quanto riguarda i cambiamenti nei fluidi cellulari in risposta all'infiammazione, un ruolo importante sarebbe giocato dalle acquaporine (AQP) [85,86]. Le AQP sono un gruppo di proteine canale di membrana che facilitano il trasporto passivo dell'acqua all'interno della cellula. Sono presenti in gran numero in una varietà di tessuti corporei (cervello, sinovia e cartilagine) e espresse anche sulle membrane di cellule che non svolgono un ruolo evidente nel trasporto di fluidi (adipociti e cellule muscolari) [87,88].

In presenza di processi associati a variazioni del volume cellulare [migrazione, infiammazione, proliferazione e morte cellulare], le AQP giocano un ruolo importante e molti autori le definiscono veri e propri regolatori dell'infiammazione osmotica indotta dallo stress [89,90].

Si può ipotizzare che le alterazioni morfologiche e, quindi, funzionali dei tessuti siano dovute alla quantità e allo spostamento dei fluidi al loro interno e mediate da una condizione infiammatoria.

### 3.3. Aspetti biofisici

Alla luce di quanto appena descritto e tenendo conto che l'acqua rappresenta la componente principale della materia vivente (circa il

70% della massa totale e il 99% del numero di molecole), dobbiamo ampliare la nostra comprensione delle dinamiche relative ai tessuti, considerando l'acqua biologica un elemento fondamentale dotato di particolari comportamenti. [42]

In prossimità delle superfici idrofile, ed in particolare, delle membrane biologiche, le molecole si organizzano ordinatamente in vaste aree del volume di massa dell'acqua; queste zone sono definite “zone di esclusione” (EZ) o “acqua vicinale”, perché respingono le particelle e i soluti che misurano da 10 a 0,1 nm. [43,91–93]

Le EZ hanno una struttura d'acqua caratteristica, in cui le molecole sono organizzate in strati a nido d'ape, che si sovrappongono in direzione parallela alle superfici della membrana, sia all'interno che fuori dalla cellula. [94] L'acqua EZ ha specifiche proprietà chimico/fisiche. Ha una viscosità maggiore ed è più stabile dell'acqua “bulk” (“sfusa”) (distante dalle superfici idrofile): la sua motilità molecolare è più ristretta; il suo spettro di assorbimento della luce è maggiore dell'acqua bulk, sia nella gamma dei raggi UV che RI; e, infine, ha un indice di rifrazione più elevato. [43]

Le proteine all'interno degli organismi viventi sono circondate da acqua organizzata in EZ. [95] Quando quest'acqua è carente, le proteine si troverebbero al di fuori del loro normale ambiente funzionale, causando un'anomalia nel loro ripiegamento.

La maggior parte delle funzioni cellulari, come la contrazione muscolare, la secrezione e la conduzione nervosa, dipendono dal ripiegamento delle proteine. [57–60] L'acqua si organizza in EZ anche nella stabilizzazione della tripla elica del collagene e nell'orientamento delle particelle minerali all'interno della matrice ossea; [96] l'alterazione dell'EZ porterebbe quindi a funzioni alterate o patologiche. [39,43]

Secondo gli autori, una possibile spiegazione per gli effetti olistici di una varietà di agenti e sostanze che promuovono la salute, come i nutraceutici e alcuni tipi di grassi, potrebbe risiedere nella loro capacità di ripristinare l'accumulo di acqua EZ all'interno delle cellule, influenzando la salute generale. [39,40]

Le EZ dell'acqua, quindi, giocano un ruolo di notevole importanza sia a livello extra-cellulare, che intra-cellulare; Kerch [97] associa l'invecchiamento e le varie patologie alla presenza di “loosely bound water” (acqua poco legata).

Le EZ avrebbero anche effetti sul movimento dei fluidi, poiché, all'interno di strutture tubolari, come i capillari sanguigni, i fluidi possono muoversi indipendentemente dal gradiente di pressione. Ciò si verifica a causa di una differenza di potenziale tra il nucleo del tubulo e la superficie interna di EZ, creando un flusso che gli autori

definiscono “auto-guidato”. [98,99]

Gli stessi autori ipotizzano uno scenario in cui il flusso sanguigno sia possibile, in alcuni distretti, senza contrazione cardiaca. Più in dettaglio, le molecole di solfato, che si trovano nella maggior parte delle cellule del corpo e, in particolare, nell'endotelio, svolgerebbero un ruolo nel preservare le EZ.

La carica negativa fornita dagli ioni solfato attaccati ai glicosaminoglicani nella parete capillare genera un campo elettromagnetico, il cosiddetto “potenziale di flusso vascolare elettrocinetico” (EVSP). [96,99] Ciò determina sia la facilità di movimento del fluido (dovuta a un effetto cuscinetto), sia una reazione dell'endotelio stesso, favorendo il rilascio di ossido nitrico. [100]

Uno dei modelli teorici utilizzati per analizzare e spiegare le interazioni e l'organizzazione dell'acqua biologica è quella della teoria quantistica dei campi (QFT) e dell'elettrodinamica quantistica (QED). [101,102] Secondo questi modelli, le molecole devono essere considerate oggetti capaci di promuovere, intrinsecamente, fluttuazioni spontanee, in grado di scambiare energia con l'ambiente circostante. In condizioni ambientali idonee, quali la densità delle molecole e la giusta temperatura, tutte le unità oscillano spontaneamente all'unisono, secondo una fase ben definita ed in sincronia con il campo elettromagnetico (EMF), che ha la stessa fase. [42,101]

Questa regione spaziale è chiamata “dominio di coerenza” (DC), ha una dimensione sub-micronica e contiene milioni di molecole. [42,102]

Nella EZ dell'acqua, le molecole si organizzano formando dei DC. Al loro interno avviene un blocco di fase, dando luogo ad un'oscillazione molecolare collettiva costituita dalla lunghezza d'onda del EMF. [42,93,101–104] Nei tessuti biologici, la presenza di elettroni nell'acqua disponibile genera la possibilità di innescare reazioni chimiche. Infatti, l'oscillazione coerente delle molecole d'acqua si verifica tra la configurazione di energia minima, in cui tutti gli elettroni sono fortemente legati, e una configurazione eccitata, la cui energia è appena al di sotto del livello necessario per strappare un elettrone dalla molecola (12,06 eV). [105–107]

Pertanto, l'acqua biologica nell'EZ presenta elettroni quasi liberi disponibili per le reazioni chimiche metaboliche, pur rimanendo legati alla molecola d'acqua [93]. I DC dell'acqua ricevono energia dall'ambiente esterno e dalla luce, che aumenterebbe l'energia potenziale della EZ, con funzioni di riserva [108]. (Figura 2C)

Negli organismi viventi, i DC possono organizzarsi in un insieme coerente di più DC, che porterebbe l'estensione spaziale della regione coerente fino a dimensioni macroscopiche, come quelle di cellule,

organi e tessuti. [42,101]

Da un punto di vista termodinamico, i DC dell'acqua possono essere considerati come strutture dissipative. Un sistema dissipativo è in grado di auto-organizzarsi attraverso lo scambio continuo di energia con l'ambiente esterno, diminuendo la sua entropia. [106,109–111]

Infatti, quando la frequenza di oscillazione del DC corrisponde a quella di alcuni tipi di molecole target (monomeri non acquosi), che si trovano ai suoi limiti esterni del DC, queste molecole sono attratte dall'EMF del DC, diventandone parte [107].

Le molecole utilizzano l'energia immagazzinata nel DC e possono quindi effettuare reazioni chimiche che producono nuove specie di biomolecole, determinando l'abbassamento dell'entropia e portando ad un'evoluzione, nel tempo, dell'organismo biologico [107,112]. In definitiva sarebbe l'acqua, con i suoi DC e i loro campi elettromagnetici, a far sì che diverse reazioni chimiche avvengano, con precisione, tra alcune molecole e non con altre. [113]

#### 4. Discussione e ipotesi

Con l'acronimo TART (dolorabilità, asimmetria, anomalia del ROM e alterazioni della trama tissutale), la letteratura osteopatica descrive accuratamente i segni clinici caratteristici della DS, cui si rivolge il TMO. [7,8,21] Tuttavia, alcuni autori non sono d'accordo sulla rilevanza da attribuire ai suddetti segni: alcuni reputano fondamentale l'anomalia del ROM per la diagnosi di DS, ma non esistono evidenze univoche sulla sua riproducibilità nella valutazione. [114] Altri autori suggeriscono la necessità della presenza di almeno 2 di questi 4 segni; altri ancora non considerano il segno di dolorabilità o iper-sensibilità. [1,5–7,115] Per quanto riguarda le asimmetrie delle strutture muscoloscheletriche, queste possono verificarsi per una varietà di cause, risultando, quindi, difficilmente attribuibili alla sola DS. [116–118]

Alla luce dei risultati di questa revisione, riteniamo che tra i 4 segni clinici considerati, i cambiamenti della struttura del tessuto siano i più significativi per definire una DS, proponendo così l'ipotesi che la DS possa essere paragonata a una condizione di IBG.

I meccanismi alla base della DS sono ancora ampiamente discussi in letteratura, ma è ragionevole pensare che senza prima avere alterazioni della struttura dei tessuti, causate da fenomeni infiammatori, la presenza degli altri tre segni clinici non sia possibile.

Suggeriamo che un fenomeno infiammatorio possa determinare un'alterazione del tessuto, come descritto in precedenza, e solo successivamente possano verificarsi dolorabilità, alterazione del ROM e

successivamente possano verificarsi dolorabilità, alterazione del ROM e asimmetria delle strutture muscolo-scheletriche (Figura 2D).

La successione appena descritta potrebbe essere spiegata da uno dei meccanismi più accreditati dell'insorgenza e mantenimento della DS: l'infiammazione neurogena, [1,119,120] in cui i nocicettori afferenti primari (PAN) determinano il rilascio in periferia di neuropeptidi, come la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). I suddetti neurotrasmettitori vengono rilasciati nello spazio peri-vascolare ed extra-cellulare periferico, attraverso un segnale antidromico, provocando una risposta infiammatoria locale con alterazioni del tessuto circostante. Si noti che quest'area, per mezzo del ramo assonale, può essere molto ampia. [121]

Questi neuropeptidi hanno funzioni vasoattive, richiamando le cellule immunitarie, attivando i mastociti e rilasciando istamina, agendo così sullo stato trofico dell'organo innervato. [21,119,121,122] Insieme, contribuiscono alla possibile genesi di alterazioni tissutali, influenzando anche il recupero delle lesioni tissutali e la loro riparazione. [123]

Le fibre nervose coinvolte sarebbero prevalentemente le A $\delta$  e C (scarsamente mielinizzate), facenti parte della componente interocettiva e, per questo, rappresentanti la porzione afferente dell'efferenza simpatica. [124]

È stato dimostrato che l'efferenza simpatica gioca un ruolo decisivo nell'insorgenza di fenomeni infiammatori. [125] Questi risultati concordano con quanto sottolineato da Denslow e Korr riguardo alla DS, in quanto legata all'espressività dei fenomeni riconducibili alla infiammazione neurogena [126] e all'innervazione ortosimpatica autonomica. [127]

Possono esistere meccanismi in grado di indurre alterazioni dei tessuti, associati con la dinamica dell'infiammazione neurogena. Queste dinamiche sono tutte probabilmente legate a fenomeni infiammatori, come la risposta all'errato ripiegamento delle proteine (UPR), [57–60] nonché l'alterazione delle funzioni della MMP, [63,64] che determinerebbero cambiamenti nella funzione della MEC. [65,66] Ultimo, ma non meno importante, il sovraccarico allostatico causerebbe alterazioni tissutali. [61]

La DS non rappresenta una vera condizione patologica. [4] Infatti, come per la IBG, non avrebbe una causa diretta, come traumi o lesioni tissutali. Piuttosto, la DS appare come un'alterazione della funzione tissutale, un segno di alterata omeostasi, spesso duratura nel tempo, e, come la IBG, può essere collocata tra uno stato basale omeostatico e l'effettiva risposta infiammatoria. [37,52]

Esistono studi sull'efficacia del TMO in persone sane con diagnosi non sintomatica di DS; [115,128–130] le condizioni cliniche di questi soggetti potrebbero essere associate con IBG, in cui i marker di infiammazione del sangue sono modesti.

Tuttavia, i segni di DS non sono associati ai classici segni di infiammazione. La DS rappresenta un segno di alterazione metabolica che si manifesta con l'alterazione della trama tissutale, portando a fibrosi tissutale ed eventuale sclerosi, quindi, è diagnosticabile attraverso la palpazione. [20, 21, 36]

L'esistenza di una barriera di restrizione all'interno del ROM, un segno caratteristico di DS, [20–22] implica l'alterazione, sia quantitativa che qualitativa, di un tessuto o di una regione articolare in un determinato distretto. Questa alterazione si genera su un substrato infiammatorio, senza necessariamente mostrare segni di infiammazione classica. [22]

### *Ipotesi*

Una volta confermate le alterazioni tissutali e la loro causa legata ai fenomeni di IBG, ipotizziamo che l'elemento mediatore sia il particolare comportamento dei fluidi nei tessuti. Infatti, la rigidità tissutale non sarebbe causata esclusivamente dalla contrazione attiva delle popolazioni cellulari presenti (ad esempio, dei fibroblasti nel tessuto connettivo), ma potrebbe anche derivare dal cambiamento della quantità di acqua della MEC. [73]

La modalità di distribuzione dei fluidi all'interno del nostro organismo dovrebbe essere ridefinita tenendo conto delle nuove scoperte sulle caratteristiche dell'interstizio e della sua collocazione topografica nei vari distretti corporei. [74, 131]

Le stesse forze sviluppate dal movimento dei fluidi, come FSS e PFI, rispetto alla IFG, possono determinare alterazioni nella funzione e nella forma del tessuto stesso. [68, 75, 76, 80, 81, 84] A livello cellulare, gli spostamenti di fluidi mediati da AQP potrebbero svolgere un ruolo predominante nelle alterazioni tissutali, tenendo conto che questi canali di membrana rispondono a fenomeni infiammatori. [85, 86, 88–90]

L'acqua biologica reagirebbe a una serie di meccanismi legati all'infiammazione che potrebbero essere spiegati dalla biofisica. La presenza di EZ sarebbe fondamentale e la sua assenza determinerebbe vere e proprie disfunzioni di cellule e tessuti, portando ad una condizione patologica. [39,132]

Lo spostamento dei fluidi non sarebbe legato solo all'anatomia, come considerato fino ad ora, ma potrebbe dipendere dalla struttura della EZ

in vasi e capillari. [96,98–100] Questo meccanismo potrebbe intervenire anche a livello dell'interstizio e in aree più ampie del corpo, [131] con una maggiore libertà di movimento dei fluidi.

Si può ipotizzare che le risposte al TMO a livello tissutale, durante e subito dopo il trattamento, possano dipendere dalla fluidodinamica all'interno della MEC, con meccanismi ancora da chiarire. Tali effetti, infatti, non sarebbero coerenti, nel breve termine, con le tempistiche relative al rimodellamento della matrice. Se così fosse, sarebbe necessario un periodo relativamente più lungo. [70]

Come dimostrato dai risultati degli studi in vitro, il ripristino delle funzioni tissutali e, in particolare, del tessuto connettivo, mediante tecniche osteopatiche indirette, [133] potrebbe derivare dalla produzione di fattori di crescita e citochine antinfiammatorie (es. fattore di crescita-bb). Questi sarebbero in grado di invertire il blocco di attività sulle integrine, ripristinando la normale tensione e, quindi, l'idratazione della MEC. [28,29,73,84,133,134]

Tuttavia, in letteratura osteopatica, non ci sono prove solide dell'efficacia del TMO sulle malattie infiammatorie. [16,35,128,135] Ciò potrebbe dipendere dall'affidarsi a parametri di riferimento difficilmente indicativi: la IBG e la DS non sono caratterizzate da un livello elevato di marker infiammatori rilevabili negli esami ematochimici di routine.

L'infiammazione potrebbe essere considerata un processo necessario per ripristinare le condizioni di stabilità dei tessuti. [46] Il conseguente ricambio tissutale sarebbe il mezzo attraverso il quale i solfati, presenti nei glicosaminoglicani e necessari per l'esistenza di EZ, vengono sintetizzati nuovamente. Il risultato sarebbe il ripristino di una EZ fisiologica dell'acqua, adeguata ai processi metabolici. [96]

Considerando che lo stato di salute dei tessuti può essere legato alla presenza di acqua, è ipotizzabile che l'effetto del TMO risieda proprio nel ripristino e nella normalizzazione delle EZ, in aree con domini di coerenza macroscopica, attraverso l'intervento del campo elettromagnetico del tessuto stesso.

Tale ipotesi, tutta da verificare sperimentalmente, troverebbe riscontro nelle affermazioni di De Ninno et al., che ritengono possibile individuare una omeostasi elettromagnetica (EH) correlata ai tessuti viventi, che permetterebbe una comunicazione inter-cellulare molto più veloce e a lunga distanza. [93]

Secondo la nostra ipotesi, l'azione anti-infiammatoria del TMO indurrebbe un effetto sulla MEC e sul ripristino delle condizioni elettromagnetiche ottimali (attraverso i solfati presenti sulle membrane cellulari), per ricostituire l'EZ sulle membrane cellulari e poi sui tessuti,

una condizione definita “omeostasi elettromagnetica” (Figura 2E).

La perdita dell'oscillazione collettiva dei DC, correlata alla riduzione dello spessore delle EZ, non permetterebbe al tessuto biologico di dissipare energia con l'ambiente esterno. Questa condizione aumenterebbe la sua entropia, facendole perdere così la capacità di auto-organizzarsi [42,93,107] e, di conseguenza, la sua salute.

I risultati descritti sono in linea con la conoscenza degli elementi fondamentali della medicina osteopatica, come il meccanismo respiratorio primario (MRP) con i suoi 5 principi, e le dinamiche dei fluidi correlate al TMO. [136,137]

## 5. Conclusioni

La nostra revisione sottolinea l'importanza dei fluidi biologici sulla salute e il loro comportamento in relazione all'approccio osteopatico.

I risultati di questa revisione hanno evidenziato una diversa visione della DS, paragonandola alla IBG; questo ci permette di definire i cambiamenti della trama tissutale come i principali segni da considerare nella diagnosi di DS.

La terapia manuale, in particolare le tecniche osteopatiche indirette, avrebbe effetti su molteplici aree biologiche, probabilmente legate alla regolazione delle EZ dell'acqua e allo stato infiammatorio dei tessuti. Ripristinando l'adeguato substrato fluidico di base in un sistema biologico, la terapia osteopatica consentirebbe la manifestazione di meccanismi di autoguarigione.

Questo principio è coerente con i principi storici dell'osteopatia, che la presente rassegna tenta di ampliare con il supporto della letteratura recente. La ricerca in questo campo è ancora da approfondire, ma la nostra proposta ci sembra plausibile proprio per inquadrare le dinamiche relative al TMO. Crediamo che ciò possa aprire, in futuro, uno scenario affascinante di possibilità e conoscenze terapeutiche.

**Contributi degli autori:** Ideazione, M.V.; metodologia, M.V., E.A. and L.D.P.; scrittura e preparazione della bozza originale, M.V., E.A. and L.D.P.; revisione della scrittura ed editing, V.C. and L.C.; presa visione, M.V., E.A. and L.D.P.; supervisione, V.C. and L.C. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

**Finanziamento:** Gli autori non hanno segnalato alcun sostegno finanziario.

**Ringraziamenti:** Gli autori vorrebbero ringraziare Giuseppe Vitiello, Andrea Minelli, Francesca Capozucco e Gina Barlafante per il contributo alla revisione dell'articolo; Martina Baccelli e Claudio Lopez per il contributo alla traduzione.

**Conflitti di interessi:** Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

### **Lista di Abbreviazioni**

|   |        |
|---|--------|
| Disfunzione Somatica  | (DS)   |
| Infiammazione di basso grado  | (IBG)  |
| Matrice extra-cellulare   | (MEC)  |
| Zona di esclusione  | (EZ)   |
| Classificazione internazionale delle malattie                                     | (ICD)  |
| Trattamento manipolativo osteopatico  | (TMO)  |
| Proteina C-reattiva   | (PCR)  |
| Risposta all'errato ripiegamento delle proteine                                   | (UPR)  |
| Reticolo endoplasmatico   | (RE)   |
| Metallo-proteasi della matrice  | (MMP)  |
| Fibroblasti   | (FB)   |
| Miofibroblasti  | (MFB)  |
| Fluido interstiziale  | (FI)   |
| Stress fluidico da taglio   | (FSS)  |
| Pressione fluidica interstiziale  | (PFI)  |
| Acquaporine   | (AQP)  |
| Potenziale di flusso vascolare elettrocinetico                                    | (EVSP) |
| Teoria quantistica dei campi  | (QFT)  |
| Elettrodinamica quantistica   | (QED)  |
| Campo elettromagnetico  | (EMF)  |
| Dominio di coerenza   | (DC)   |
| Dolorabilità, asimmetria, anormalità del ROM, cambiamenti della texture tissutale | (TART) |
| Nocicettori afferenti primari   | (PAN)  |
| Peptide correlato al gene della calcitonina                                       | (CGRP) |
| Omeostasi elettromagnetica  | (EH)   |
| Meccanismo respiratorio primario  | (MRP)  |

## Bibliografia

1. Fryer, G. Somatic dysfunction: An osteopathic conundrum. *Int. J. Osteopath. Med.* **2016**, *22*, 52–63. [[CrossRef](#)]
2. Chaitow, L. Somatic dysfunction and fascia's gliding-potential. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2014**, *18*, 1–3. [[CrossRef](#)]
3. Moran, R. Somatic dysfunction - Conceptually fascinating, but does it help us address health needs? *Int. J. Osteopath. Med.* **2016**, *22*, 1–2. [[CrossRef](#)]
4. World Health Organization (WHO). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD 11)*; WHO: Geneva, Switzerland, 2018.
5. Ehrenfeuchter, W.C.; Kappler, R.E. Palpatory Examination. In *Foundations of Osteopathic Medicine*, 3rd ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2011; pp. 401–409.
6. Kimberly, P.E.; Halma, K. *Kirksville College of Osteopathic Medicine, Department of Osteopathic Theory and Methods. Outline of Osteopathic Manipulative Procedures: The Kimberly Manual 2006*; Walsworth Pub. Co.: Marceline, MO, USA, 2008.
7. Di Giovanna, E.L.; Schiowitz, S.; Dowling, D.J. *An Osteopathic Approach to Diagnosis and Treatment*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2005; 746p.
8. Giusti, R.; American Association of Colleges of Osteopathic Medicine; Educational Council on Osteopathic Principles. *Glossary of Osteopathic Terminology*; American Association of Colleges of Osteopathic Medicine: Chevy Chase, MD, USA, 2017.
9. Licciardone, J.C.; Nelson, K.E.; Glonek, T.; Sleszynski, S.L.; Cruser, d.A. Osteopathic manipulative treatment of somatic dysfunction among patients in the family practice clinic setting: A retrospective analysis. *J. Osteopath. Med.* **2005**, *105*, 537–544.
10. Tramontano, M.; Tamburella, F.; Dal Farra, F.; Bergna, A.; Lunghi, C.; Innocenti, M.; Cavera, F.; Savini, F.; Manzo, V.; D'Alessandro, G. International Overview of Somatic Dysfunction Assessment and Treatment in Osteopathic Research: A Scoping Review. *Healthcare* **2021**, *10*, 28. [[CrossRef](#)]
11. Snider, K.T.; Johnson, J.C.; Snider, E.J.; Degenhardt, B.F. Increased incidence and severity of somatic dysfunction in subjects with chronic low back pain. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2008**, *108*, 372–378.
12. Snider, K.T.; Schneider, R.P.; Snider, E.J.; Danto, J.B.; Lehnardt, C.W.; Ngo, C.S.; Johnson, J.C.; Sheneman, T.A. Correlation of Somatic Dysfunction with Gastrointestinal Endoscopic Findings: An Observational Study. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2016**, *116*, 358–369. [[CrossRef](#)]
13. Waddington, E.L.; Snider, K.T.; Lockwood, M.D.; Pazdernik, V.K. Incidence of Somatic Dysfunction in Healthy Newborns. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2015**, *115*, 654–665. [[CrossRef](#)]
14. Ruffini, N.; D'Alessandro, G.; Cardinali, L.; Frondaroli, F.; Cerritelli, F. Osteopathic manipulative treatment in gynecology and obstetrics: A systematic review. *Complement. Ther. Med.* **2016**, *26*, 72–78. [[CrossRef](#)]
15. Lanaro, D.; Ruffini, N.; Manzotti, A.; Lista, G. Osteopathic manipulative treatment showed reduction of length of stay and costs in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* **2017**, *96*, e6408. [[CrossRef](#)]
16. Cicchitti, L.; Martelli, M.; Cerritelli, F. Chronic inflammatory disease and osteopathy: A systematic review. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0121327. [[CrossRef](#)]
17. Cerritelli, F.; Ruffini, N.; Lacorte, E.; Vanacore, N. Osteopathic manipulative treatment in neurological diseases: Systematic review of the literature. *J. Neurol. Sci.* **2016**, *369*, 333–341. [[CrossRef](#)]
18. Cicchitti, L.; Di Lelio, A.; Barlafante, G.; Cozzolino, V.; Di Valerio, S.; Fusilli, P.; Lucisano, G.; Renzetti, C.; Verzella, M.; Rossi, M.C. Osteopathic Manipulative Treatment in Neonatal Intensive Care Units. *Med. Sci.* **2020**, *8*, 24. [[CrossRef](#)]
19. Bagagiolo, D.; Rosa, D.; Borrelli, F. Efficacy and safety of osteopathic manipulative treatment: An overview of systematic reviews. *BMJ Open* **2022**, *12*, e053468. [[CrossRef](#)]
20. Greenman, P.E. *Principles of Manual Medicine*, 3rd ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2003.
21. Di Giovanna, E.L.; Amen, C.G.; Burns, D.K. *An Osteopathic Approach to Diagnosis and Treatment*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2020.

22. Chila, A.G. *Foundations of Osteopathic Medicine*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2010; 1152p.
23. Nicholas Penney, J. The biopsychosocial model of pain and contemporary osteopathic practice. *Int. J. Osteopath. Med.* **2010**, *13*, 42–47. [\[CrossRef\]](#)
24. Lunghi, C.; Baroni, F. Cynefin Framework for Evidence-Informed Clinical Reasoning and Decision-Making. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2019**, *119*, 312–321. [\[CrossRef\]](#)
25. Lunghi, C.; Consorti, G.; Tramontano, M.; Esteves, J.E.; Cerritelli, F. Perspectives on tissue adaptation related to allostatic load: Scoping review and integrative hypothesis with a focus on osteopathic palpation. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2020**, *24*, 212–220. [\[CrossRef\]](#)
26. Esteves, J.E.; Zegarra-Parodi, R.; Dun, P.; van Cerritelli, F.; Vaucher, P. Models and theoretical frameworks for osteopathic care—A critical view and call for updates and research. *Int. J. Osteopath. Med.* **2020**, *35*, 1–4. [\[CrossRef\]](#)
27. Bergna, A.; Vismara, L.; Parravicini, G.; Dal Farra, F. A new perspective for Somatic Dysfunction in Osteopathy: The Variability Model. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2020**, *24*, 181–189. [\[CrossRef\]](#)
28. Hodge, L.M.; Bearden, M.K.; Schander, A.; Huff, J.B.; Williams, A.; King, H.H.; Downey, H.F. Lymphatic pump treatment mobilizes leukocytes from the gut associated lymphoid tissue into lymph. *Lymphat. Res. Biol.* **2010**, *8*, 103–110. [\[CrossRef\]](#)
29. Meltzer, K.R.; Standley, P.R. Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2007**, *107*, 527–536.
30. Dodd, J.G.; Good, M.M.; Nguyen, T.L.; Grigg, A.I.; Batia, L.M.; Standley, P.R. In vitro biophysical strain model for understanding mechanisms of osteopathic manipulative treatment. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2006**, *106*, 157–166.
31. Zein-Hammoud, M.; Standley, P.R. Modeled Osteopathic Manipulative Treatments: A Review of Their in Vitro Effects on Fibroblast Tissue Preparations. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2015**, *115*, 490–502. [\[CrossRef\]](#)
32. Cao, T.V.; Hicks, M.R.; Campbell, D.; Standley, P.R. Dosed myofascial release in three-dimensional bioengineered tendons: Effects on human fibroblast hyperplasia, hypertrophy, and cytokine secretion. *J. Manip. Physiol. Ther.* **2013**, *36*, 513–521. [\[CrossRef\]](#)
33. Schander, A.; Downey, H.F.; Hodge, L.M. Lymphatic pump manipulation mobilizes inflammatory mediators into lymphatic circulation. *Exp. Biol. Med.* **2012**, *237*, 58–63. [\[CrossRef\]](#)
34. Degenhardt, B.F.; Darmani, N.A.; Johnson, J.C.; Towns, L.C.; Rhodes, D.C.; Trinh, C.; McClanahan, B.; DiMarzo, V. Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: A pilot study. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2007**, *107*, 387–400.
35. Licciardone, J.C.; Kearns, C.M.; Hodge, L.M.; Bergamini, M.V. Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: Results from the OSTEOPATHIC Trial. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2012**, *112*, 596–605; Erratum in: *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2017**, *117*, 350. [\[CrossRef\]](#)
36. Robert, S.; Gicquel, T.; Victoni, T.; Valençã, S.; Barreto, E.; Bailly-Maître, B.; Boichot, E.; Lagente, V. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci. Rep.* **2016**, *36*, e00360. [\[CrossRef\]](#)
37. Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* **2008**, *454*, 428–435. [\[CrossRef\]](#)
38. McEwen, B.S.; Wingfield, J.C. What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Horm. Behav.* **2010**, *57*, 105–111. [\[CrossRef\]](#)
39. Sharma, A.; Adams, C.; Cashdollar, B.D.; Li, Z.; Nguyen, N.V.; Sai, H.; Shi, J.; Velchuru, G.; Zhu, K.Z.; Pollack, G.H. Effect of Health-Promoting Agents on Exclusion-Zone Size. *Dose-Response Publ. Int. Hormesis Soc.* **2018**, *16*, 1559325818796937. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Sharma, A.; Pollack, G.H. Healthy fats and exclusion-zone size. *Food Chem.* **2020**, *316*, 126305. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Tozzi, P. A unifying neuro-fasciogenic model of somatic dysfunction-underlying mechanisms and treatment—Part I. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2015**, *19*, 310–326. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Del Giudice, E.; Tedeschi, A. Water and autocatalysis in living matter. *Electromagn. Biol. Med.* **2009**, *28*, 46–52. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

43. Pollack, G.H. The Fourth Phase of Water: A role in fascia? *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2013**, *17*, 510–511. [\[CrossRef\]](#)
44. Gasparyan, A.Y.; Ayvazyan, L.; Blackmore, H.; Kitas, G.D. Writing a narrative biomedical review: Considerations for authors, peer reviewers, and editors. *Rheumatol. Int.* **2011**, *31*, 1409–1417. [\[CrossRef\]](#)
45. Greenhalgh, T.; Peacock, R. Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: Audit of primary sources. *BMJ* **2005**, *331*, 1064–1065. [\[CrossRef\]](#)
46. Karin, M.; Clevers, H. Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. *Nature* **2016**, *529*, 307–315. [\[CrossRef\]](#)
47. Kumar, V.; Cotran, R.S. *Robbins' Basic Pathology*; Saunders/Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2010.
48. Danesh, J. Smoldering arteries? Low-grade inflammation and coronary heart disease. *JAMA* **1999**, *282*, 2169–2171. [\[CrossRef\]](#)
49. Festa, A.; D'Agostino, R.; Howard, G.; Mykkänen, L.; Tracy, R.P.; Haffner, S.M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* **2000**, *102*, 42–47. [\[CrossRef\]](#)
50. Guarner, V.; Rubio-Ruiz, M.E. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip. Top. Gerontol.* **2015**, *40*, 99–106. [\[PubMed\]](#)
51. Zelechowska, P.; Agier, J.; Kozłowska, E.; Brzezin'ska-Błaszczyk, E. Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* **2018**, *19*, 686–697. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Antonelli, M.; Kushner, I. It's time to redefine inflammation. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **2017**, *31*, 1787–1791. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. McEwen, B.S. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1998**, *840*, 33–44. [\[CrossRef\]](#)
54. Sterling, P.; Eyer, J. Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*; John Wiley & Sons: Philadelphia, PA, USA, 1988; pp. 629–649.
55. McEwen, B.S.; Wingfield, J.C. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm. Behav.* **2003**, *43*, 2–15. [\[CrossRef\]](#)
56. Selye, H. *The Stress of Life*, 2nd ed.; McGraw-Hill Education: New York, NY, USA, 1978.
57. Amen, O.M.; Sarker, S.D.; Ghildyal, R.; Arya, A. Endoplasmic Reticulum Stress Activates Unfolded Protein Response Signaling and Mediates Inflammation, Obesity, and Cardiac Dysfunction: Therapeutic and Molecular Approach. *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 977. [\[CrossRef\]](#)
58. Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* **2006**, *444*, 860–867. [\[CrossRef\]](#)
59. Gusev, E.Y.; Zotova, N.V. Cellular Stress and General Pathological Processes. *Curr. Pharm. Des.* **2019**, *25*, 251–297. [\[CrossRef\]](#)
60. Todd, D.J.; Lee, A.-H.; Glimcher, L.H. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* **2008**, *8*, 663–674. [\[CrossRef\]](#)
61. Rohleder, N. Stress System Regulation of Chronic Low-grade Inflammation. *Adv. Neuroimmune Biol.* **2012**, *3*, 265–276. [\[CrossRef\]](#)
62. Cohen, S.; Janicki-Deverts, D.; Miller, G.E. Psychological stress and disease. *JAMA* **2007**, *298*, 1685–1687. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Wynn, T.A.; Vannella, K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity* **2016**, *44*, 450–462. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Knipper, J.A.; Willenborg, S.; Brinckmann, J.; Bloch, W.; Maaß, T.; Wagener, R.; Krieg, T.; Sutherland, T.; Munitz, A.; Rothenberg, M.E.; et al. Interleukin-4 Receptor  $\alpha$ -Signaling in Myeloid Cells Controls Collagen Fibril Assembly in Skin Repair. *Immunity* **2015**, *43*, 803–816. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Malemud, C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: An overview. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* **2006**, *11*, 1696–1701. [\[CrossRef\]](#)
66. Alameddine, H.S. Matrix metalloproteinases in skeletal muscles: Friends or foes? *Neurobiol. Dis.* **2012**, *48*, 508–518. [\[CrossRef\]](#)
67. Bautista-Hernández, L.A.; Gómez-Olivares, J.L.; Buentello-Volante, B.; Bautista-de Lucio, V.M. Fibroblasts: The Unknown Sentinels Eliciting Immune Responses Against Microorganisms. *Eur. J. Microbiol. Immunol.* **2017**, *7*, 151–157. [\[CrossRef\]](#)
68. Langevin, H.M.; Nedergaard, M.; Howe, A.K. Cellular control of connective tissue matrix tension. *J. Cell. Biochem.* **2013**, *114*, 1714–1719. [\[CrossRef\]](#)

69. Janmey, P.A.; Winer, J.P.; Murray, M.E.; Wen, Q. The hard life of soft cells. *Cell Migr.* **2009**, *66*, 597–605. [\[CrossRef\]](#)
70. Langevin, H.M.; Bouffard, N.A.; Fox, J.R.; Palmer, B.M.; Wu, J.; Iatridis, J.C.; Barnrs, W.D.; Badger, G.J.; Howe, A.K. Fibroblast cytoskeletal remodeling contributes to connective tissue tension. *J. Cell. Physiol.* **2011**, *226*, 1166–1175. [\[CrossRef\]](#)
71. Schleip, R.; Gabbiani, G.; Wilke, J.; Naylor, I.; Hinz, B.; Zorn, A.; Jäger, H.; Breul, R.; Schreiner, S.; Klingler, W. Fascia Is Able to Actively Contract and May Thereby Influence Musculoskeletal Dynamics: A Histochemical and Mechanographic Investigation. *Front. Physiol.* **2019**, *10*, 336. [\[CrossRef\]](#)
72. Schleip, R.; Klingler, W. Active contractile properties of fascia. *Clin. Anat. N. Y.* **2019**, *32*, 891–895. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Schleip, R.; Duerselen, L.; Vleeming, A.; Naylor, I.L.; Lehmann-Horn, F.; Zorn, A.; Jaeger, H.; Klingler, W. Strain hardening of fascia: Static stretching of dense fibrous connective tissues can induce a temporary stiffness increase accompanied by enhanced matrix hydration. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2012**, *16*, 94–100. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. Benias, P.C.; Wells, R.G.; Sackey-Aboagye, B.; Klavan, H.; Reidy, J.; Buonocore, D.; Miranda, M.; Kornacki, S.; Wayne, M.; Carr-Locke, D.L.; et al. Structure and Distribution of an Unrecognized Interstitium in Human Tissues. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 4947. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Varma, S.; Voldman, J. A cell-based sensor of fluid shear stress for microfluidics. *Lab Chip* **2015**, *15*, 1563–1573. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
76. Adamo, L.; García-Cerdeña, G. Directed stem cell differentiation by fluid mechanical forces. *Antioxid. Redox Signal.* **2011**, *15*, 1463–1473. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
77. Hinz, B.; Phan, S.H.; Thannickal, V.J.; Prunotto, M.; Desmoulière, A.; Varga, J.; De Wever, O.; Mareel, M.; Gabbiani, G. Recent developments in myofibroblast biology: Paradigms for connective tissue remodeling. *Am. J. Pathol.* **2012**, *180*, 1340–1355. [\[CrossRef\]](#)
78. Ingber, D.E. Tensegrity II. How structural networks influence cellular information processing networks. *J. Cell Sci.* **2003**, *116 Pt 8*, 1397–1408. [\[CrossRef\]](#)
79. Ingber, D.E.; Tensegrity, I. Cell structure and hierarchical systems biology. *J. Cell Sci.* **2003**, *116 Pt 7*, 1157–1173. [\[CrossRef\]](#)
80. Pedersen, J.A.; Lichter, S.; Swartz, M.A. Cells in 3D matrices under interstitial flow: Effects of extracellular matrix alignment on cell shear stress and drag forces. *J. Biomech.* **2010**, *43*, 900–905. [\[CrossRef\]](#)
81. Ng, C.P.; Hinz, B.; Swartz, M.A. Interstitial fluid flow induces myofibroblast differentiation and collagen alignment in vitro. *J Cell Sci.* **2005**, *118 Pt 20*, 4731–4739. [\[CrossRef\]](#)
82. Rodt, S.A.; Reed, R.K. Interstitial fluid pressure in rat skin becomes more negative in the initial phase of carrageenan-induced edema. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* **1993**, *12*, 299–312. [\[PubMed\]](#)
83. Berg, A.; Rubin, K.; Reed, R.K. Cytochalasin D induces edema formation and lowering of interstitial fluid pressure in rat dermis. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* **2001**, *281*, H7–H13. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
84. Reed, R.K.; Rubin, K. Transcapillary exchange: Role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovasc. Res.* **2010**, *87*, 211–217. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
85. Meli, R.; Pirozzi, C.; Pelagalli, A. New Perspectives on the Potential Role of Aquaporins (AQPs) in the Physiology of Inflammation. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 101. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
86. Zannetti, A.; Benga, G.; Brunetti, A.; Napolitano, F.; Avallone, L.; Pelagalli, A. Role of Aquaporins in the Physiological Functions of Mesenchymal Stem Cells. *Cells* **2020**, *9*, 2678. [\[CrossRef\]](#)
87. Igarashi, H.; Tsujita, M.; Kwee, I.L.; Nakada, T. Water influx into cerebrospinal fluid is primarily controlled by aquaporin-4, not by aquaporin-1: 17O JVCPE MRI study in knockout mice. *NeuroReport* **2014**, *25*, 39–43. [\[CrossRef\]](#)
88. Verkman, A.S. Aquaporins. *Curr. Biol. Gennaio* **2013**, *23*, R52–R55. [\[CrossRef\]](#)
89. Mariajoseph-Antony, L.F.; Kannan, A.; Panneerselvam, A.; Loganathan, C.; Shankar, E.M.; Anbarasu, K.; Prahalathan, C. Role of Aquaporins in Inflammation-a Scientific Curation. *Inflammation* **2020**, *43*, 1599–1610. [\[CrossRef\]](#)
90. Hoffmann, E.K.; Lambert, I.H.; Pedersen, S.F. Physiology of Cell Volume Regulation in Vertebrates. *Physiol. Rev.* **2009**, *89*, 193–277. [\[CrossRef\]](#)

91. Ling, G.N. A New Theoretical Foundation for the Polarized-Oriented Multilayer Theory of Cell Water and for Inanimate Systems Demonstrating Long-range Dynamic Structuring of Water Molecules. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR* **2003**, *35*, 91–130.
92. Zheng, J.; Pollack, G.H. Long-range forces extending from polymer-gel surfaces. *Phys. Rev. E* **2003**, *68*, 031408. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
93. De Ninno, A.; Pregnolato, M. Electromagnetic homeostasis and the role of low-amplitude electromagnetic fields on life organization. *Electromagn. Biol. Med.* **2017**, *36*, 115–122. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
94. Pollack, G.H. *Cells, Gels and the Engines of Life. (A New, Unifying Approach to Cell Function)*, 1st ed.; Ebner and Sons Publisher: Seattle, DC, USA, 2001; 305p.
95. Pizzitutti, F.; Marchi, M.; Sterpone, F.; Rossky, P.J. How protein surfaces induce anomalous dynamics of hydration water. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 7584–7590. [\[CrossRef\]](#)
96. Seneff, S.; Nigh, G. Sulfate’s Critical Role for Maintaining Exclusion Zone Water: Dietary Factors Leading to Deficiencies. *Water* **2019**, *11*, 22–42.
97. Kerch, G. Distribution of tightly and loosely bound water in biological macromolecules and age-related diseases. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *118 Pt A*, 1310–1318. [\[CrossRef\]](#)
98. Li, Z.; Pollack, G.H. Surface-induced flow: A natural microscopic engine using infrared energy as fuel. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaba0941. [\[CrossRef\]](#)
99. Seneff, S.; Davidson, R.M.; Lauritzen, A.; Samsel, A.; Wainwright, G. A novel hypothesis for atherosclerosis as a cholesterol sulfate deficiency syndrome. *Theor. Biol. Med. Model.* **2015**, *12*, 9. [\[CrossRef\]](#)
100. Trivedi, D.P.; Hallock, K.J.; Bergethon, P.R. Electric fields caused by blood flow modulate vascular endothelial electrophysiology and nitric oxide production. *Bioelectromagnetics* **2013**, *34*, 22–30. [\[CrossRef\]](#)
101. Preparata, G. *QED Coherence in Matter*; World Scientific: Singapore, 1995; 251p.
102. Germano, R. Water’s quantum structures and life. *Electromagn. Biol. Med.* **2015**, *34*, 133–137. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
103. Brizhik, L.S.; Del Giudice, E.; Popp, F.-A.; Maric-Oehler, W.; Schlebusch, K.-P. On the dynamics of self-organization in living organisms. *Electromagn. Biol. Med.* **2009**, *28*, 28–40. [\[CrossRef\]](#)
104. Del Giudice, E.; Preparata, G. Coherent dynamics in water as a possible explanation of biological membranes formation. *J. Biol. Phys.* **1994**, *20*, 105–116. [\[CrossRef\]](#)
105. Arani, R.; Bono, I.; Del Giudice, E.; Preparata, G. *QED Coherence and the Thermodynamics of Water*; World Scientific Publishing Company: Singapore, 1995; Volume 9.
106. Del Giudice, E.; Spinetti, P.R.; Tedeschi, A. Water Dynamics at the Root of Metamorphosis in Living Organisms. *Water* **2010**, *2*, 566–586. [\[CrossRef\]](#)
107. Montagnier, L.; Aissa, J.; Del Giudice, E.; Lavallee, C.; Tedeschi, A.; Vitiello, G. DNA waves and water. *J. Phys. Conf. Ser.* **2011**, *306*, 012007. [\[CrossRef\]](#)
108. Santana-Blank, L.; Rodríguez-Santana, E.; Santana-Rodríguez, K.E. Photobiomodulation of aqueous interfaces as selective rechargeable bio-batteries in complex diseases: Personal view. *Photomed. Laser Surg.* **2012**, *30*, 242–249. [\[CrossRef\]](#)
109. Del Giudice, E.; Pulselli, R.M.; Tiezzi, E. Thermodynamics of irreversible processes and quantum field theory: An interplay for the understanding of ecosystem dynamics. *Ecol. Model.* **2009**, *220*, 1874–1879. [\[CrossRef\]](#)
110. Marchettini, N.; Del Giudice, E.; Voeikov, V.; Tiezzi, E. Water: A medium where dissipative structures are produced by a coherent dynamics. *J. Theor. Biol.* **2010**, *265*, 511–516. [\[CrossRef\]](#)
111. Vladimir, V.; Del Giudice, E. Water respiration - The basis of the living state. *Water* **2009**, *1*, 52–75.
112. Barbieri, M. *The Organic Codes. An Introduction to Semantic Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2003.
113. Oesper, P. Bioenergetics (Szent-Gyorgyi, Albert). *J. Chem. Educ.* **1957**, *34*, 627. [\[CrossRef\]](#)
114. Degenhardt, B.F.; Snider, K.T.; Snider, E.J.; Johnson, J.C. Interobserver reliability of osteopathic palpatory diagnostic tests of the lumbar spine: Improvements from consensus training. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2005**, *105*, 465–473.
115. Fryer, G.; Gibbons, P.; Morris, T. The relation between thoracic paraspinal tissues and pressure sensitivity measured by a digital algometer. *J. Osteopath. Med.* **2004**, *7*, 64–69. [\[CrossRef\]](#)

116. Brink, R.C.; Schlosser, T.P.C.; Colo, D.; Vincken, K.L.; van Stralen, M.; Hui, S.C.N.; Chu, W.C.W.; Cheng, J.C.Y.; Castelein, R.M. Asymmetry of the Vertebral Body and Pedicles in the True Transverse Plane in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A CT-Based Study. *Spine Deform.* **2017**, *5*, 37–45. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
117. Kanchan, T.; Mohan Kumar, T.S.; Pradeep Kumar, G.; Yoganarasimha, K. Skeletal asymmetry. *J. Forensic Leg. Med.* **2008**, *15*, 177–179. [\[CrossRef\]](#)
118. Thevenot, J.; Pulkkinen, P.; Kuhn, V.; Eckstein, F.; Jämsä, T. Structural asymmetry between the hips and its relation to experimental fracture type. *Calcif. Tissue Int.* **2010**, *87*, 203–210. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
119. Howell, J.N.; Willard, F. Nociception: New Understandings and Their Possible Relation to Somatic Dysfunction and Its Treatment. *Ohio. Res. Clin. Rev.* **2005**, *15*, 12–15.
120. D’Alessandro, G.; Cerritelli, F.; Cortelli, P. Sensitization and Interoception as Key Neurological Concepts in Osteopathy and Other Manual Medicines. *Front. Neurosci.* **2016**, *10*, 100. [\[CrossRef\]](#)
121. Sorkin, L.S.; Eddinger, K.A.; Woller, S.A.; Yaksh, T.L. Origins of antidromic activity in sensory afferent fibers and neurogenic inflammation. *Semin. Immunopathol.* **2018**, *40*, 237–247. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
122. Xanthos, D.N.; Sandkühler, J. Neurogenic neuroinflammation: Inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat. Rev. Neurosci.* **2014**, *15*, 43–53. [\[CrossRef\]](#)
123. Brain, S.D. Sensory neuropeptides: Their role in inflammation and wound healing. *Immunopharmacology* **1997**, *37*, 133–152. [\[CrossRef\]](#)
124. Craig, A.D. How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* **2002**, *3*, 655–666. [\[CrossRef\]](#)
125. Wang, J.; Ren, Y.; Zou, X.; Fang, L.; Willis, W.D.; Lin, Q. Sympathetic influence on capsaicin-evoked enhancement of dorsal root reflexes in rats. *J. Neurophysiol.* **2004**, *92*, 2017–2026. [\[CrossRef\]](#)
126. Denslow, J.S. Pathophysiologic evidence for the osteopathic lesion: The known, unknown, and controversial. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **1975**, *75*, 415–421.
127. Korr, I.M. The neural basis of the osteopathic lesion. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **1947**, *47*, 191–198.
128. Walkowski, S.; Singh, M.; Puertas, J.; Pate, M.; Goodrum, K.; Benencia, F. Osteopathic manipulative therapy induces early plasma cytokine release and mobilization of a population of blood dendritic cells. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e90132. [\[CrossRef\]](#)
129. Ruffini, N.; D’Alessandro, G.; Mariani, N.; Pollastrelli, A.; Cardinali, L.; Cerritelli, F. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: Randomized controlled trial. *Front. Neurosci.* **2015**, *9*, 272. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
130. Giles, P.D.; Hensel, K.L.; Pacchia, C.F.; Smith, M.L. Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. *J. Altern. Complement. Med. N. Y.* **2013**, *19*, 92–96. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
131. Cenaj, O.; Allison, D.H.R.; Imam, R.; Zeck, B.; Drohan, L.M.; Chiriboga, L.; Llewellyn, J.; Liu, C.Z.; Park, Y.N.; Wells, R.G.; et al. Evidence for continuity of interstitial spaces across tissue and organ boundaries in humans. *Commun. Biol.* **2021**, *4*, 436. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
132. Pollack, G.H. *The Fourth Phase of Water: Beyond Solid, Liquid, and Vapor*; Ebner and Sons Publisher: Seattle, DC, USA, 2013.
133. Parravicini, G.; Bergna, A. Biological effects of direct and indirect manipulation of the fascial system. Narrative review. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2017**, *21*, 435–445. [\[CrossRef\]](#)
134. Castillo, R.; Schander, A.; Hodge, L.M. Lymphatic Pump Treatment Mobilizes Bioactive Lymph That Suppresses Macrophage Activity In Vitro. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2018**, *118*, 455–461. [\[CrossRef\]](#)
135. Henderson, A.T.; Fisher, J.F.; Blair, J.; Shea, C.; Li, T.S.; Bridges, K.G. Effects of rib raising on the autonomic nervous system: A pilot study using noninvasive biomarkers. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2010**, *110*, 324–330.
136. Sutherland, W.G. The cranial bowl. 1944. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2000**, *100*, 568–573.
137. Rollin, E.B. *Life in Motion*; Stillness Press LLC.: Portland, OR, USA, 1997.